

děložního čípku. Nicméně narozdíl od vakcín profylaktických je vývoj vakcín terapeutických pouze na úrovni studií (21).

Kono et al. ve studii z roku 2012 aplikovali u pacientů s metastatickým skvamocelulárním karcinomem peptidové vakcíny z HLA-A24 – odvozených imunodominantních peptidů (TTK protein kinase, lymphocyte antigen 6 complex locus K (LY6K) a insulin-like growth factor (IGF)-II mRNA binding protein 3 (IMP-3)). Pacienti, kteří byli nositeli HLA-A24 alely, reagovali na vakcinaci zlepšením celkového přežívání (22).

Buněčné inženýrství je ve svých začátcích i přes to, že již v současnosti jsou známé antigeny, které se zvýšeně exprimují u skvamocelulárního karcinomu jícnu (LAGE1 (39%), MAGE-A4 (90%), NY-ESO1 (41%)) (23). Podstatou buněčného inženýrství je produkce T-lymfocytů, které jsou namířeny proti zmíněným antigenům na nádorových buňkách. Úspěšně byly vytvořeny T-lymfocyty proti MAGE-A4 antigenu a rovněž byly úspěšně přeneseny a detekovány v krevním oběhu pacientů (24). Bohužel doposud studie nejsou ve fázi, kdy by se dal hodnotit klinický efekt.

V rámci imunoterapie je nezbytně nutné zmínit úlohu tzv. checkpoint inhibitorů. Tyto „kontrolní body“ jsou klíčovými regulátory imunitního systému, které inhibují anebo stimulují jeho reakce. Checkpointy ale také dokážou nádorové buňky využít na svou vlastní ochranu před imunitním systémem. Checkpoint imunoterapie dokáže inhibicí těchto bodů obnovit obrannou funkci imunitního systému vůči nádorovým buňkám (25).

Mezi tyto kontrolní body patří cytotoxický T lymfocytární antigen-4 (CTLA-4), programmed death-1 (PD-1) receptory a ligand PD-1 receptoru – programmed death ligand-1 (PD-L1). Monoklonální protilátka proti PD-1, která blokuje interakci mezi PD-L1 and PD-L2, byla pojmenována pembrolizumab. Studie KEYNOTE-028 byla dizajnována k zhodnocení bezpečnosti a efektivity využití pembrolizumabu u pacientů s PD-L1 pozitivními solidními tumory. Doi et al. v Journal

of Clinical Oncology hodnotili v rámci této studie kohortu pacientů s karcinomem jícnu (převážně skvamocelulárním karcinomem). Výsledkem byly dobře zvládnutelné nežádoucí účinky terapie a setrvalá antitumorózní aktivita (26).

Další z checkpoint inhibitorů – monoklonální protilátka proti CTLA-4 antigenu – ipilimumab, má v České republice v současnosti ve svých indikacích pouze maligní melanom a renální karcinom. Její účinek lze demonstrovat i u karcinomu gastroezofageální junkce. Přes to, že v monoterapii nezlepšoval progression-free survival (27), v kombinaci s nivolumabem (protilátka blokující interakci mezi PD-1 a PD-L1/PD-L2) měl prokazatelný klinický význam. A to jak v antitumorózní aktivitě, tak v dlouhodobé overall-survival u pacientů s rakovinou gastroezofageální junkce refrakterní k chemoterapii (28).

## Individualizovaná terapie

Farmakogenetika se zabývá vrozenou odlišností v odpovědi na různá léčiva. Například ztráta funkce thiopurin S-metyltransferázy (TPMP) vede k závažné až život ohrožující myelotoxicitě i u pacientů užívajících pouze standardní dávky merkaptopurinu či azatioprinu. Dále třeba genová duplikace cytochromu P4502D6 (CYP2D6), který metabolizuje mnohá antidepresiva, vede k slabé odpovědi na léčbu deprese (29). Na těchto poznacích se snaží stavět i individualizace terapie u karcinomu jícnu.

V roce 2018 byla publikována studie Yaa et al. (30), která zkoumala úlohu a klinický význam detekce ERCC C8092A polymorfismu (excision repair cross-complementing 1) u pacientů s pokročilým karcinomem jícnu. Celkově bylo do studie zařazeno 127 pacientů s pokročilým karcinomem, kteří byli na základě hodnocení ERCC C8092A randomizováni na skupiny se standardní léčbou a skupinu s individualizovanou léčbou. Ve skupině individualizované terapie bylo zaznamenáno zlepšení přežívání, menší toxicita chemoterapie a méně nežádoucích účinků jako nauzea, zvracení a anémie.

## Chirurgická léčba

Již léta je známý princip sentinelové uzliny, který se využívá u karcinomu prsu. Možnost využití tohoto principu u jícnu je pouze v začátcích. U jícnu se v pilotní studii o tento princip pokoušel Kunzli et al. (31). U pěti pacientů s high-risk časným adenokarcinomem jícnu byly odstraněny sentinelové uzliny po jejich perioperační detekci. Histologické vyšetření uzlin ukázalo, že v žádné ze sentinelových uzlin nebyla přítomná (mikro)metastáza. Pouze u jednoho pacienta byla nalezena 1 pozitivní lymfatická uzlina mimo sentinelových. V budoucnosti by mohl být princip sentinelových uzlin účinnou strategií, která ale zcela jistě vyžaduje další studie.

Dalším zajímavým přístupem je možnost lymfadenektomie bez ezofagektomie. V pilotní studii (31) bylo však prokázáno, že pro bohaté cévní zásobení jícnu nelze lymfadenektomii provést bez devaskularizace jícnu. Výsledná ischemizace s nutností urgentní ezofagektomie je potom logicky zatížená vyšší mírou morbidity i mortality.

## Závěr

Nové trendy v léčbě karcinomu jícnu nabízí slibnou budoucnost a zlepšení kvality života a přežívání pacientů. Jen nepatrná část z nich je součástí oficiálních guidelineů. Budoucnost v oblasti terapie karcinomu jícnu přinese pokroky v oblasti prevence – nová chemoprotektiva a nové miniinvazivní antirefluxní výkony. Očekávaná jsou nová biologika zejména u adenokarcinomu jícnu, kde se zdají možnosti ovlivnění biologickou léčbou širší. Vzhledem k velmi úzkému spektru biologické terapie u skvamocelulárního karcinomu jsou biologika v této indikaci žádoucí. Díky množství nových známých cílových antigenů přinese novinky také imunoterapie (vakcíny, buněčné inženýrství). Očekáváme rozšíření individualizace terapie na základě genetiky jednotlivých pacientů. Otázkou na poli chirurgie zůstává nadále efektivita principu lymfadenektomie bez ezofagektomie a principu detekce sentinelových uzlin, které vyžadují další studie.

## LITERATURA

- Blades M, Morgan JB, Dickerson JW. Dietary advice in the management of diabetes mellitus-history and current practice. *J R Soc Health.* 1997; 117(3): 143–150.
- Smyth EC, Lagergren J, Fitzgerald RC, Lordick F, Shah MA, Lagergren P, Cunningham D. Oesophageal cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3: 17048.
- Funk LM, Gawande AA, Semel ME, Lipsitz SR, Berry WR, Zi-

- nner MJ, Jha AK. Esophagectomy outcomes at low-volume hospitals: the association between systems characteristics and mortality. *Ann Surg.* 2011; 253(5): 912–917.
- Kastelein F, Spaander MC, Steyerberg EW, Biemann K, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Bruno MJ; ProBar Study Group. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11(4): 382–388.

- Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, Buffler P. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2003; 124(1): 47–456.
- Howe LR, Dannenberg AJ. A role for cyclooxygenase-2 inhibitors in the prevention and treatment of cancer. *Semin Oncol.* 2002; 29(3 Suppl. 11): 111–119.